

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年1月30日 (30.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/008421 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 491/052, 491/147

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07142

(22) 国際出願日: 2002年7月15日 (15.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-215361 2001年7月16日 (16.07.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 塩野  
義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町三丁目 1番 8号  
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 増井 稔昭 (MA-  
SUI,Toshiaki) [JP/JP]; 〒660-0813 兵庫県 尼崎市 杭瀬  
寺島 2丁目 1番 3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo  
(JP). 河田 享三 (KAWATA,Kyozo) [JP/JP]; 〒660-0813  
兵庫県 尼崎市 杭瀬寺島 2丁目 1番 3号 塩野義製薬

(74) 代理人: 青山 葵, 外 (AOYAMA,Tamotsu et al.); 〒  
540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見1丁目3番 7号 IMP  
ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

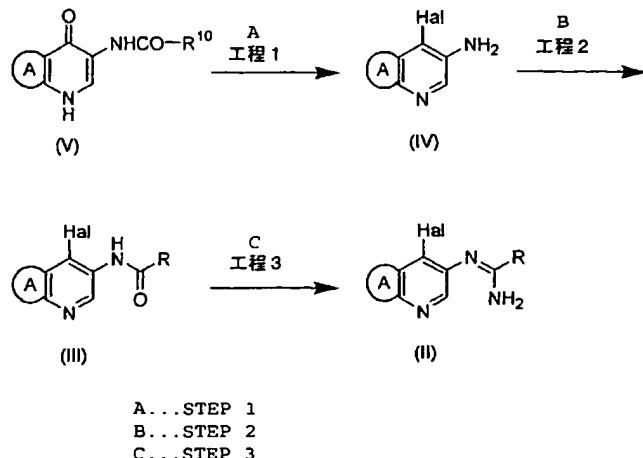
(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

[統葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF AMIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アミジン誘導体の製造方法



(57) Abstract: A process for preparation of amidine derivatives as represented by the following reaction scheme, characterized in that the reactions of steps 1 and 3 are conducted in acetonitrile and the reaction of step 2 is conducted in acetone.

[統葉有]

WO 03/008421 A1



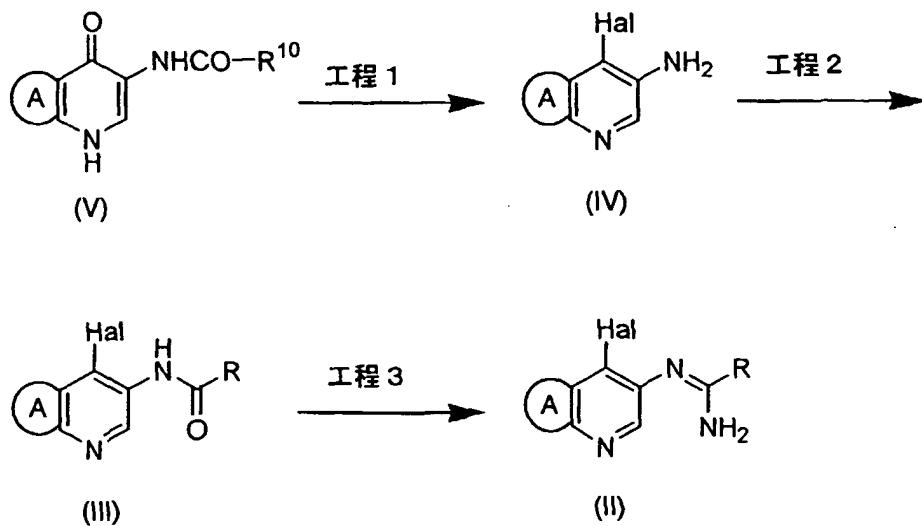
添付公開書類:

— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、次式:



で示されるアミジン誘導体の製造方法であって、工程1および工程3の反応をアセトニトリル中で行い、工程2の反応をアセトン中で行なうことを特徴とする、製造方法を提供する。

## 明細書

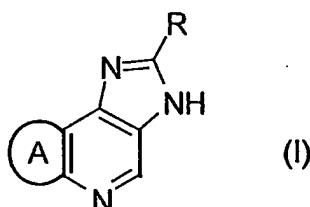
## アミジン誘導体の製造方法

## 5 技術分野

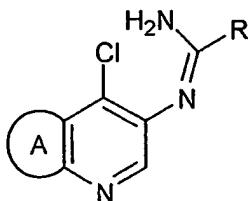
本発明は、医薬として有用な縮合イミダゾピリジン誘導体の中間体であるアミジン誘導体の新規製造法に関する。

## 背景技術

10 特開平5-286973号公報には、次式：



[式中、Rは置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基；A環は5～9員の脂環式基を表わし、該A環中には1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および／またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシル基、カルバモイルまたはアシル基を意味する。）が介在してもよく、更にアルキル基を置換基として有していてもよい。]で示される、向精神薬として有用な縮合イミダゾピリジン誘導体の製造方法が記載されており、その中間体として、次式：

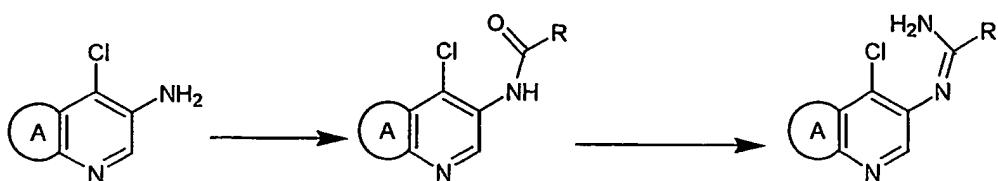


20 (式中、RおよびA環はそれぞれ前記と同意義を有する)

で示されるアミジン誘導体が記載されている。

該公報にはさらに、以下の反応式：

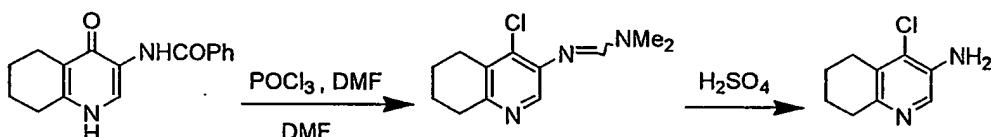
2



[式中、RおよびAはそれぞれ前記と同意義である]

で示される、このアミジン誘導体の製造方法が記載されており、反応溶媒として塩化メチレンを使用することが記載されている。また、上記反応の出発物質の調

5 製手段として、次式：



で示される反応が記載されている。この反応では、ピリドンアミドをジメチルホルムアミド (DMF) 中でオキシ塩化リンと反応させ、これを硫酸で加水分解することによりアミンが得られる。

10 Tetrahedron Letters, Vol. 37, No. 49, pp. 8871-8874, 1996には、式 (I) で示される縮合イミダゾピリジン誘導体のうち老人性痴呆症に特に有効な化合物の製造方法として、上記と同様の反応が開示されているが、ピリドンアミドからアミンを得る反応が塩化メチレン中で行われている点で異なる。

15 式 (I) で示される縮合イミダゾピリジン誘導体の中間体である上記のアミジン誘導体は、これまで、塩化メチレンやDMF 中での反応により製造されていた。しかし、これら従来の製造方法では、副生成物の生成率が高く、副反応により反応の進行が遅くなる。さらに、塩化メチレンは世界的にその排出量が規制されており、回収するための設備を必要とする。また、DMFは、沸点が高く (15 3 °C) 、留去が困難であり、不純物の除去や生成物の単離のための作業が煩雑になる。このように、従来のアミジン誘導体の製造方法は煩雑な反応操作を必要とし、生産効率の面から工業生産に利用するには実用性に乏しかった。したがって、式 (I) で示される縮合イミダゾピリジン誘導体の中間体であるこのアミジン誘導体を、より簡便に、そして効率的に製造するための方法が必要とされる。

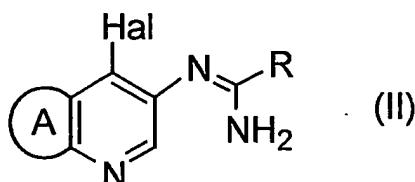
25 発明の開示

本発明は、医薬として有用な縮合イミダゾピリジン誘導体の中間体であるアミ

ジン誘導体の工業生産に有用な新規製造方法を提供するものである。

即ち、本発明は、

式 (II) :



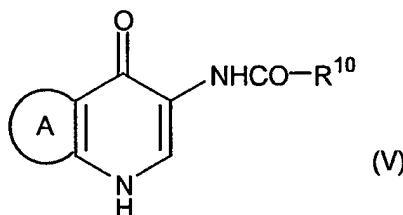
5 [式中、A環は1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである）を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい5～9員の脂環基を表し、

10 Rは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、

Ha 1はハロゲンである]

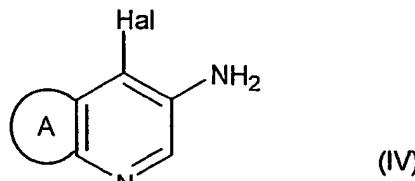
で示される化合物の製造方法であって、

工程1：式 (V) :



15 [式中、R<sup>10</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、A環は前記と同意義である]

で示される化合物をアセトニトリル中にて、ジメチルホルムアミドの存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いで加水分解することで式 (IV) :

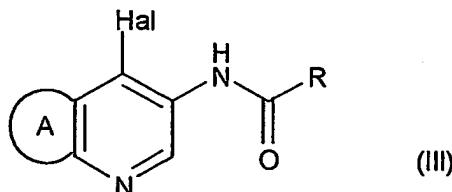


20 [式中、A環は上記と同意義であり、Ha 1はハロゲンである]

で示される化合物を製造し；

工程 2： 得られた式 (IV) の化合物をアセトン中にて、式： R—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—COR<sup>11</sup>  
 (式中、Rは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、R<sup>11</sup>はヒドロキシまたはハロゲンである) で示される化合物と、有機塩基の存在下、必要であればさらにハロゲン化剤の存在下に反応させ、

5 式 (III) :



[式中、A環、HalおよびRは前記と同意義である]

で示される化合物を製造し；および

工程 3： 得られた式 (III) の化合物をアセトニトリル中にて、有機塩基の存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いでアミノ化する、  
 10 工程を含む方法を提供する。

さらに、本発明は、上記製造方法によって得られた式 (I I) の化合物をスルフイン酸塩の存在下で反応させる工程を含む、式 (I) :



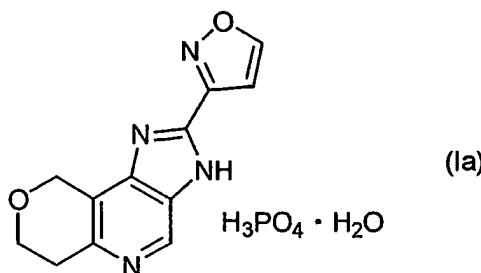
15 [式中、A環およびRは、前記と同意義である]

で示される縮合イミダゾピリジン誘導体の製造方法を提供する。

さらに、本発明は、上記製造方法により得られた、Rが3-イソオキサゾリルであり、A環が



20 である式 (I) の化合物を、リン酸を含む含水溶媒で処理し、得られたリン酸塩を常法により結晶化することによる、式 (I a) :



で示される 2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ [4,5-d] ピラノ [4,3-b] ピリジン リン酸塩 1水和物の結晶の製造方法を提供する。

5 本明細書において用いられる語句を以下に定義する。

本明細書中において、「アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖または分枝状のアルキルを包含する。例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、2-メチルブチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニルおよびデシル等を包含する。好ましくは炭素数1～6のアルキルである。

10 「置換されていてもよいアルキル」の置換基としては、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、アシル、カルバモイル、チオカルバモイル、カルバモイルオキシ、チオカルバモイルオキシ、ウレイド、チオウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等が挙げられる。

15 「エステル化されたカルボキシ」とは、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルおよびアラルコキシカルボニル等を包含する。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

20 「アシル」とは、炭素数1～10の脂肪族アシルおよび芳香族アシルを包含す

る。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、4-tert-ブチルベンゾイル、ベンゼンスルホニルおよびトルエンスルホニル等を包含する。

「5～9員の脂環基」は隣接するピリジン環と縮合しており、具体的にはシクロヘキサノ環、シクロヘキセノ環、シクロヘプテノ環、シクロオクテノ環およびシクロノネノ環を意味するが、5～7員の脂環基が好ましい。さらに、該脂環基は環内に1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は前記と同意義を有する。）が介在していてもよく、具体的にはピロリジノ、ピロリノ、イミダゾリジノ、イミダゾリノ、ピラゾリジノ、ジヒドロチオフェノ、ジヒドロフラノ、チアゾリノ、ジヒドロピラノ、ジヒドロチオピラノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロピリジノおよびテトラヒドロピリミジノ等が挙げられ、ジヒドロピラノ、ジヒドロチオピラノおよびピペリジノが特に好ましい。該脂環基はアルキル基を置換基として有していてもよく、1～2個のメチルおよびエチルが好ましい。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリル、インデニルおよびフェナントリル等を包含する。

「置換されていてもよいアリール」とはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドロジノ、ヒドロキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、アシル、カルバモイル、チオカルバモイル、カルバモイルオキシ、チオカルバモイルオキシ、ウレイド、チオウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等から選ばれる1以上の置換基を、1以上の任意の位置に有していてもよい上記アリールを包含する。好ましい具体例としては置換または非置換のフェニルが挙げられ、フェニル上の置換基としてはメチル、メトキ

シおよびクロロ等が挙げられる。

「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」および「アラルコキシカルボニル」のアリール部分は上記「アリール」と同様である。

「ハロゲノアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、  
5 「アシルオキシアルキル」、「ニトロアルキル」、「アミノアルキル」、「アシルアミノアルキル」、「シアノアルキル」、「カルボキシアルキル」のアルキル部分は上記「アルキル」と同様である。

「芳香族複素環基」とは、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する環状基を意味し、さらに該環状基は炭素環もしくは他の複素環と縮合していてもよい。具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の5～6員の芳香族複素環や、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、  
10 シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、  
15 プテリジニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、カルバゾリル、フェナジニル等の縮合芳香族複素環等が挙げられる。

「置換されていてもよい芳香族複素環基」の置換基としては、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、アシル、カルバモイル、チオカルバモイル、カルバモイルオキシ、チオカルバモイルオキシ、ウレイド、チオウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、アミノアルキル、アシルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等が挙げられる。該置換されていてもよい芳香族複素環基は、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよく、好ましくは非置換5員芳香族複

素環であり、さらに好ましくはそれぞれ非置換のチエニル、フリル、イソオキサゾリルまたはピリジルであり、最も好ましくは非置換イソオキサゾリルである。

本明細書中において、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特に塩素が好ましい。

5 「シクロアルキル」とは、炭素数3～8の炭素環を包含し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等を包含する。

「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基としては上記「置換されていてもよいアルキル」と同様のものが挙げられる。

10 「アルコキシ」とは炭素数1～10の直鎖または分枝状のアルコキシを包含し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、tert-ペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、イソヘプチルオキシ、オクチルオキシ、イソオクチルオキシ、ノニルオキシおよびデシルオキシ等を包含する。好ましくは炭素数1～6の低級アルコキシである。

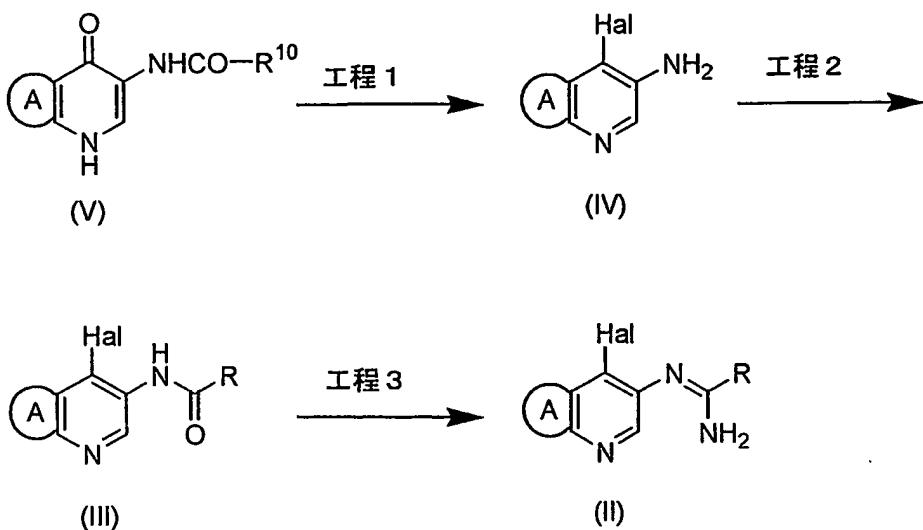
15 「アルコキシカルボニル」、「アルコキシアルキル」および「アラルコキシカルボニル」のアルコキシ部分は上記「アルコキシ」と同様である。

20 「モノもしくはジ置換アミノ」および「モノもしくはジ置換スルホンアミド」は、例えば1または2個のヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アシル、アリール等で置換されている、アミノおよびスルホンアミドを包含する。

「アシルオキシ」、「アシルアミノアルキル」および「アシルオキシアルキル」のアシル部分は上記「アシル」と同様である。

25 発明を実施するための最良の形態

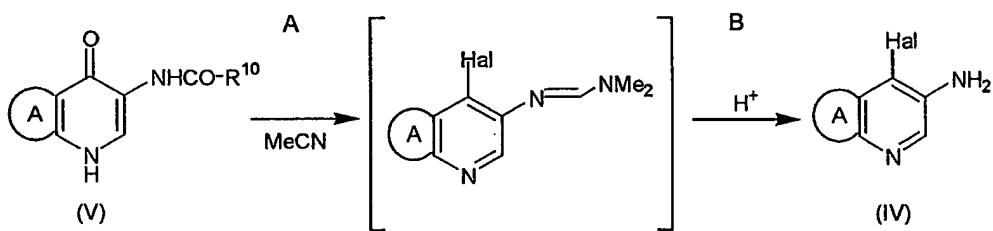
本発明の式(I I)で示されるアミジン誘導体の製造方法は次の反応式に要約される。



(式中、A環、R、 $\text{R}^{10}$ およびHalはそれぞれ前記と同意義を有する。)

以下、各工程について詳細に説明する。

### 工程 1



5

この工程では、まず、式 (V) で示される化合物をアセトニトリル中にて、ジメチルホルムアミドの存在下で、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 60^{\circ}\text{C}$ にて、数分 $\sim$ 数時間、好ましくは1 $\sim$ 5時間、ハロゲン化剤で処理する（工程A）。ハロゲン化剤としては、ホスゲン、塩化チオニル、オキシ塩化リン等が挙げられる。特にオキシ塩化リンが好ましい。

10

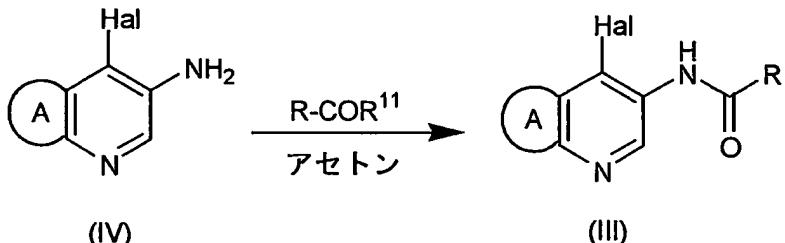
次いで、工程Aで生成した化合物を加水分解反応に付し、式 (IV) で示される化合物を得る（工程B）。この加水分解反応は、塩酸、リン酸、硫酸等を用いて、 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 加熱下、好ましくは室温 $\sim 80^{\circ}\text{C}$ にて、数分 $\sim$ 数時間、好ましくは10分 $\sim$ 5時間実施される。適当な溶媒としては、酢酸エチル、水等が挙げられる。水が特に好ましい。

15

工程Aでは、副生成物としてオキサゾール体が生成する。オキサゾール体は工程Bの加水分解反応により化合物 (V) に戻り、析出する。従来の方法では、この析出によって反応操作に支障をきたすため、濾過によりこれを除去する必要が

あつた。これに対し、アセトニトリル中で行なう本反応は、オキサゾール体の生成率が低く、このような濾過を行なう必要がないため、式 (IV) で示される化合物を効率的に生産することができる。

工程 2

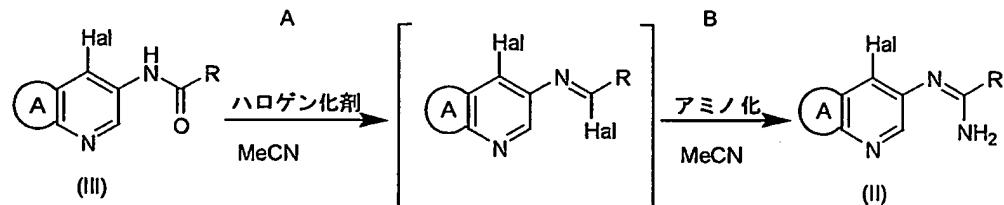


5

本工程では、式 (IV) で示される化合物をアセトン中にて、式: R-COR<sup>11</sup> (式中、R は前記と同意義であり、R<sup>11</sup> はヒドロキシまたはハロゲンである) で示される化合物と、有機塩基の存在下、必要であればさらにハロゲン化剤の存在下に、-20°C～加熱下、好ましくは-10°C～室温付近にて、数分～数時間、好ましくは1～5時間反応させた後、水を加えることにより式 (III) で示される化合物の結晶が得られる。有機塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。特にピリジンが好ましい。ハロゲン化剤としてはホスゲン、塩化チオニル、オキシ塩化リン等が挙げられる。特にオキシ塩化リンが好ましい。

アセトン中で行なう本反応は、反応物をすべて加えて反応させ、水を添加して析出させるという簡単な操作によって式 (III) で示される化合物の結晶が得られるので、式 (III) で示される化合物を効率的に生産することができる。

工程 3

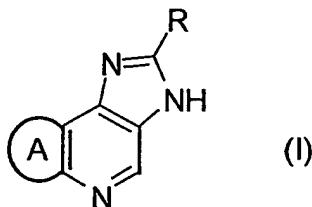


20 本工程では、式（I I I）で示される化合物をアセトニトリル中にて、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下、ホスゲン、塩化チオニル、五塩化リンやオキシ塩化リン等のハロゲン化剤で、0℃～加熱下、好ましくは0～50℃にて、数分～数時間、好ましくは10分～5時間処理する（工程A）。次い

で、工程Aで生成した化合物を、アンモニアガス、アンモニア水等によりアミノ化する（工程B）。有機塩基としてはピリジンが好ましい。ハロゲン化剤としては五塩化リンが好ましい。アミノ化は、好ましくはアンモニア水を反応混合物に加えることにより行なう。

5 アセトニトリルを反応溶媒として用いる本反応により、溶媒とアンモニア水が混和しにくくアミノ化の進行が遅くなるという、従来の製造方法における問題が回避され、式（II）で示される化合物を効率的に生産することができる。

本発明のさらなる態様では、上記製造方法によって得られた式（II）の化合物を、さらにスルフィン酸塩の存在下で反応させることにより、式（I）：



10

[式中、A環およびRは、前記と同意義である]

で示される化合物を製造する。

まず、式（II）で示される化合物をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミド、ダウサムーA等の適当な溶媒中、スルフィン酸塩の存在下で數十分～數時間反応させればよい。スルフィン酸塩としては、例えばパラトルエンスルフィン酸ナトリウム、パラトルエンスルフィン酸カリウム、パラトルエンスルフィン酸リチウム、メタンスルフィン酸ナトリウム、メタンスルフィン酸カリウム、メタンスルフィン酸リチウム等を用いることができる。この反応を進めるための反応温度は、約90°C～約150°C、好ましくは約100°C～約145°Cである。この反応は、スルフィン酸塩に加え、さらに「酸」または「有機塩基の塩」の存在下で行うのが好ましい。「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等を用いることができる。また、「有機塩基の塩」としては例えばpK<sub>b</sub>が5以下であるものが好ましく、具体的にはピリジン、N-メチルモルホリンもしくはN,N-ジメチルピリジン等の塩酸塩もしくは臭化水素酸塩、または化合物（I）の塩酸塩、臭化水素酸塩もしくはメタンスルホン酸塩

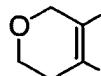
20

25

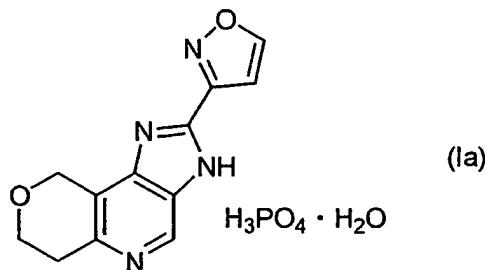
等が挙げられる。「酸」または「有機塩基の塩」とスルフィン酸塩が共存する条件下で目的化合物を得る場合、約130°C以下、好ましくは約120°C以下、より好ましくは約100°C以下で反応させればよい。本反応を好適に進めるための反応温度の下限は約90°C、好ましくは約100°Cである。

式(I)で示される化合物は、常法に従い、その製薬的に許容しうる塩、およびそれらの溶媒和物に変換することができる。式(I)で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸とともに形成した塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマール酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸とともに形成した塩；オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸とともに形成した塩等を挙げることができる。特にリン酸塩が好ましい。式(I)で示される化合物またはその製薬的に許容しうる塩の溶媒和物は、式(I)で示される化合物またはその製薬的に許容しうる塩に、任意の数の適当な有機溶媒分子または水分子が配位したものを包含する。好ましくは水和物であり、さらに好ましくは1水和物である。

本発明のさらなる態様では、Rが3-イソオキサゾリルであり、A環が



である式(I)の化合物を上記本発明の製造方法にしたがって製造し、これをリン酸を含む含水溶媒で処理し、得られたリン酸塩を常法により結晶化することによる、式(Ia)：



で示される2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジンリン酸塩1水和物の結晶の製造方法を提供する。リン酸を含む含水溶媒としては、例えば20%含水イソプロパノール等が挙げられる。

この化合物（I a）の結晶として、少なくともプリズム晶および針状晶の2種類の結晶形が存在する。これらの結晶は粉末X線回折で得られる特徴的なピークや赤外吸収スペクトルの吸収帯等により識別が可能である。

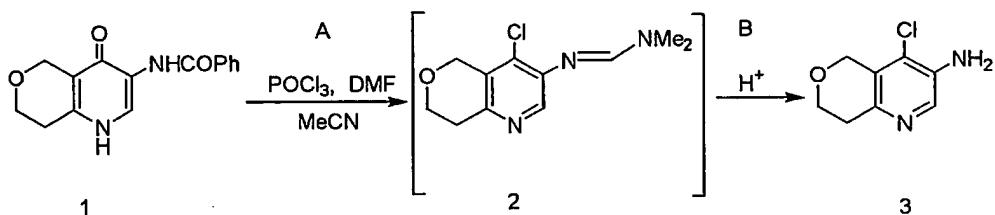
## 5 実施例

以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

### 実施例 1

10

#### 化合物3の合成



化合物1（30.0 g、0.666 mol）をアセトニトリル165 mLに懸濁し、-10°Cに冷却した。その懸濁液に、オキシ塩化リン25.5 g のジメチルホルムアミド（40.5 g）溶液を-10～-5°Cで滴加した。約30分かけて反応混合物を45±5°Cまで昇温し、約2時間攪拌した。反応液を冰冷後、水180 mLを滴加し、反応液中の析出物が完全に溶解するまで攪拌した。その後、80±5°Cまで昇温し、アセトニトリルを留去しながら、約1.5時間攪拌した。反応終了後、残ったアセトニトリルを減圧濃縮し（残渣液量約15 mLまで）、濃縮残渣を室温まで冷却した。濃縮残渣をトルエン（もしくは酢酸エチル）150 mLで洗浄した後、洗浄液に30～60 mLの水道水を加えて抽出した。得られた水層に48%NaOH水溶液をpH 4～6になるまで加え、化合物3の種晶を加えて晶析した。その後、再度48%NaOH水溶液をpH 8になるまで徐々に加え、室温で約1時間攪拌した。得られた化合物3のスラリーを濾過し、結晶を水道水60 mLで洗浄した後、減圧乾燥（55°C、5時間）し、化合物3（17.49 g、収率85.3%）を得た。

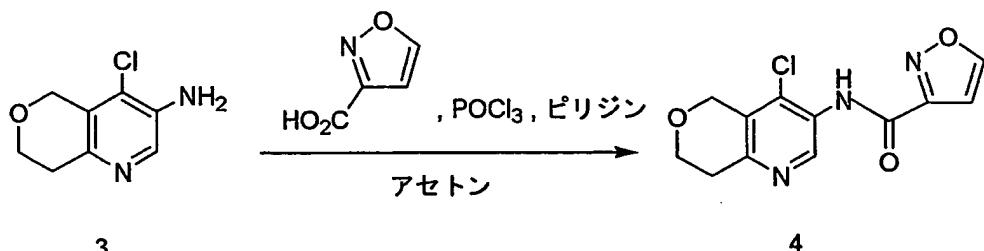
本法における、上記工程Aの副生成物であるオキサゾール体の生成率は、約0.

1 % (中間体 2 との生成比) であった。オキサゾール体は上記工程 B (加水分解) の反応時に原料化合物 1 に戻り、析出するため、分液操作等を妨げる要因となるが、本法においては、その生成率は低く、反応操作において支障をきたすことはなかった。

5

## 实施例 2

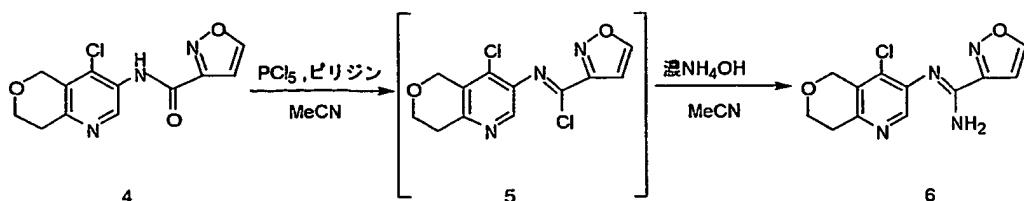
## 化合物 4 の合成



化合物3 (24.0 g) およびイソキサゾール酸16.17 gをアセトン288 mLに懸濁し、ピリジン49.36 gを加え、-10°Cに冷却した。そこへオキシ塩化リン31.89 gを流入し、20±10°Cで約30分間反応させた。反応液を5°C以下に冷却し、水道水5.3 mLを約20°Cで滴加した後、更に水道水355 mLを流入した。そして10%NaOH水溶液をpH4.5になるまで滴加し、15±10°Cで約2時間攪拌して晶析した。晶析スラリーを濾過した後、結晶を10%アセトン水48 mL、水道水192 mL、10%アセトン水72 mLで順次洗浄した後、減圧乾燥し、化合物4 (33.24 g、収率91.4%)を得た。

### 実施例 3

## 化合物 6 の合成



20

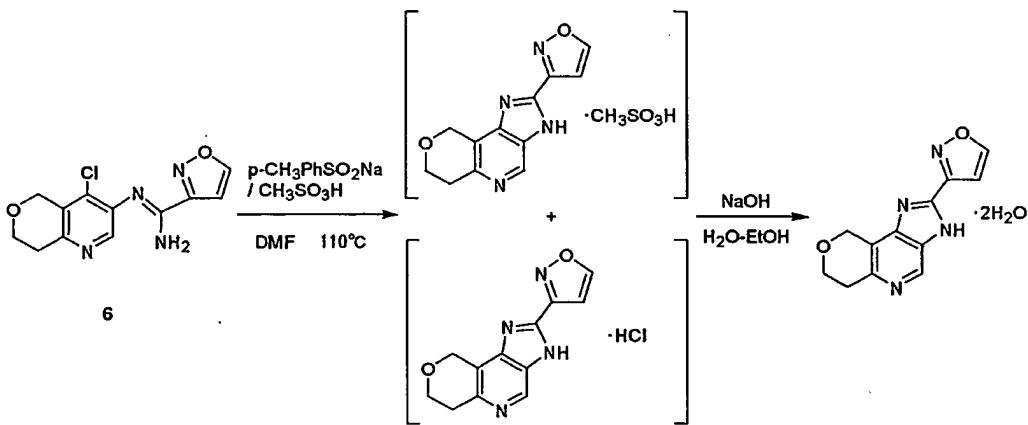
化合物4 (10.0 g) をアセトニトリル100mLに懸濁し、5°Cに冷却した。そこへ五塩化リン10.4 g を加え、室温で約1時間反応させた。その後ピリジン3.96 g を流入し、反応液を45±5°Cに昇温して約3時間反応させた。反

応液を20°Cに冷却し、-10°Cに冷却した15%食塩水(80g)中に流入した。溶液を分液し、水層にアセトニトリル100mLを加え、10%NaOH水溶液でpH3に調整した後、アセトニトリル層を分液した。2つのアセトニトリル層を合併し、さらに10mLのアセトニトリルを加えて器具に付着した反応物を回収した後、28%アンモニア水を加え、30±5°Cで約3時間反応させた。反応液を約80mLになるまで減圧濃縮した。濃縮残渣を-5°Cに冷却し、約1時間攪拌した後、濾過した。結晶を-5°Cの35%アセトニトリル水30mLで洗浄後、更に水道水50mLで洗浄し、60°Cで減圧乾燥し、化合物6(8.74g、収率87.7%)を得た。

10

## 実施例4

2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジンの合成



15

化合物6(1.25g)をDMF12mLに溶解し、パラトルエンスルフィン酸ナトリウム3.20gを加え110°Cまで加熱して、メタンスルホン酸0.86gを添加した。次いで、化合物6(3.75g)のDMF12.5mL溶液を同温度にて1時間かけて滴加した。さらに、同温度にて1.5時間攪拌した後冷却し、アセトン40mLを加えて粗製の標題化合物の混合塩(メタンスルホン酸塩および塩酸塩)を得た。

20

得られた混合塩を未乾燥のまま水55.5mLに溶解し、96%硫酸0.367gおよび活性炭0.25gを加え、60°Cにて攪拌し、冷却した後、活性炭を濾別した。濾液にエタノール41mLを加えた後、4.8%水酸化ナトリウム18.

5 g を加えて中和し、析出した結晶を濾取し、標題化合物のフリーベー 2 水和物 3. 9 9 g を得た (収率 8 0 %) 。

### 実施例 5

5 スルフィン酸塩の種類および酸の有無以外は実施例 4 と同様の方法により、目的化合物を合成し、スルフィン酸塩および酸の影響を検討した。得られた化合物は 2-(3-イソオキサゾリル)-3, 6, 7, 9-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピラノ [4, 3-b] ピリジン 塩酸塩であり、特開平 5-286973 に記載の化合物である。表中のモル当量数は 1 モル当量の化合物 6 に対する量であり、1 V とは 1 g の化合物 6 に対して 1 mL であることを示す。

10

スルフィン酸塩		酸		溶媒	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	収率 (%)
パラトルエンスルフィン酸リチウム	1モル当量	—	—	DMSO (2V)	145	1	92.0
パラトルエンスルフィン酸リチウム	0.5モル当量	—	—	DMSO (2V)	145	2	93.0
パラトルエンスルフィン酸ナトリウム	0.5モル当量	—	—	DMSO (2V)	145	2	90.5
パラトルエンスルフィン酸ナトリウム	1モル当量	メタスルホン酸	0.5モル当量	NMP (4V)	94-97	1	90.4
パラトルエンスルフィン酸ナトリウム	1モル当量	メタスルホン酸	0.5モル当量	NMP (4V)	94-97	2	94.0

NMP : N-メチル-2-ピロリドン DMSO : ジメチルスルホキシド

### 参考例 1

2-(3-イソオキサゾリル)-3, 6, 7, 9-テトラヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピラノ [4, 3-b] ピリジン (フリーベー、2水和物) の調製

15 搅拌機、温度計、窒素ガス導入管を付した 5 L 容の 4 頭フラスコに化合物 6 (984 g、3.53 モル) を入れ、次いで N-メチル-2-ピロリドン 1.97 L を加えて懸濁液とした。この懸濁液を緩やかな窒素気流下、200 °C に加熱した油浴上で反応熱を利用して、内温 190 ~ 210 °C にて 50 分間攪拌反応させた。反応液を 40 °C まで冷却した後、アセトン 2 L を加えて懸濁液とした後、20 L 容の 4 頭フラスコに移し、更にアセトン 7.84 L を加えて 3 °C まで冷却

20

した。析出した結晶を濾過し、アセトン 1.3 L で 2 回洗浄した後、18 時間送風乾燥して、2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジン(塩酸塩)の粗結晶 879 g (89.3%)を得た。

粗結晶 879 g を 20% 含水イソプロパノール 35.16 L に加熱溶解し、次いで濃アンモニア水 505 mL と活性炭 295 g を加えて、20 分間加熱還流した。活性炭を濾別し、加温した 20% 含水イソプロパノール 6.7 L とイソプロパノール 3.3 L で順次洗浄し、濾液洗液を併せて減圧下に濃縮した。9.95 kg まで濃縮した残液を 4°C で 18 時間冷却し、析出した結晶を濾過し、氷冷 20% 含水イソプロパノール 1.8 L で 2 回洗浄した後、18 時間送風乾燥して、標題化合物 764 g (77.8%)を得た。

mp > 300°C

元素分析 (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O)

理論値: C, 51.80; H, 5.07; N, 20.13; H<sub>2</sub>O, 12.95%

実験値: C, 51.85; H, 5.10; N, 20.30; H<sub>2</sub>O, 12.71%

## 実施例 6

### 針状晶の調製

30 L 反応釜に、化合物(フリーアイド、2水和物) 764 g (2.746 モル) を投入した。次いで、20% 含水イソプロパノール 26.75 L を加え、攪拌しながら 80~84°C に加熱して溶解させた。これに活性炭 76.4 g を加え、同温度で 30 分間攪拌した。活性炭を濾別後、加温した 20% 含水イソプロパノール 3.4 L で洗浄した。濾液と洗液を併せ、60 L 晶出機へ移送した。再び、78°C に加熱して一部析出した結晶を溶解し、85% リン酸 389 g (1.23 モル当量) を含むイソプロパノール溶液 389 mL を注加し、イソプロパノール 400 mL で洗浄した。1 分後に針状晶が析出し、全体が固化したが、攪拌速度を上げることによって攪拌可能な懸濁液になった。懸濁液を 4°C まで冷却し、攪拌を止めて 18 時間静置した。懸濁液を晶出機から取り出し、濾過し、イソプロパノール 4.6 L で 2 回洗浄し、室温にて 18 時間風乾した後、針状晶として 2-

(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジンリン酸塩1水和物(946.5g、96.2%)を得た。

mp 234-236°C

5 元素分析( $C_{12}H_{10}N_4O_2 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ )

理論値: C, 40.23; H, 4.22N, 15.63; P, 8.65;  $H_2O$ , 5.03%

実験値: C, 40.39; H, 4.17N, 15.92; P, 8.53;  $H_2O$ , 4.10%

10 粉末X線回折: 12.4, 14.7, 17.4, 19.6, 21.4, 25.0, 27.0(度)

IR: 3426, 3109, 1642, 1123, 998, 957および808( $cm^{-1}$ )

15

### 実施例7

#### プリズム晶の調製

30Lホーローバット(攪拌機付)に実施例6の方法で得た針状晶3119g(8.705モル)を入れた。次いで、85%リン酸50.18g(0.05モル当量)を含む蒸留水18.71Lを加え、懸濁液とした。別に調製したプリズム晶の結晶核を投入し、室温(23~24°C)にて43時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、氷冷蒸留水1.5Lで2回洗浄した後、室温にて4日間減圧乾燥し、プリズム晶として2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]ピラノ[4,3-b]ピリジンリン酸塩1水和物290.2g(93.1%)を得た。

25 mp 167-170°C(発泡融解)

dp 242-252°C(着色融解)

元素分析( $C_{12}H_{10}N_4O_2 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ )

理論値: C, 40.23; H, 4.22N, 15.63; P, 8.65;  $H_2O$ , 5.03%

実験値 : C, 40.25 ; H, 4.26 N, 15.71 ; P, 8.64 ; H<sub>2</sub>O, 5.1  
6 %

粉末X線回折 : 11.6, 15.3, 17.8, 20.9, 25.7, 26.2 および  
27.9 (度)

5 IR : 3264, 3104, 2533, 2085, 1648, 1119, 108  
9, 954 および 513 (cm<sup>-1</sup>)

上記の試験における 2-(3-イソオキサゾリル)-3,6,7,9-テトラヒ  
ドロイミダゾ [4,5-d] ピラノ [4,3-b] ピリジン リン酸塩 1水和物の  
X線回折は下記条件により行った。

10 X線回折測定条件 :

理学電機RAD-C型、粉末X線回折装置

Target : Cu、Graphite Monochrometer、管電圧 : 40 kV、管電流 : 40 mA、

Slit : DS=0.5, RS=0/3, SS=0.1, Scan Speed : 3° /min、Detector

Scintilation counter、試料セル 小径微量試料用 (Φ 5 mm)

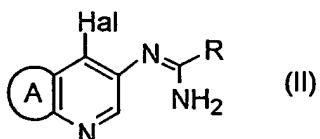
15

産業上の利用の可能性

本発明の製造方法は、医薬として有用な式 (I) で示される縮合イミダゾピリ  
ジン誘導体の中間体である、式 (II) で示されるアミジン誘導体を簡便且つ効  
率的に製造することができる。

## 請求の範囲

## 1. 式 (II) :



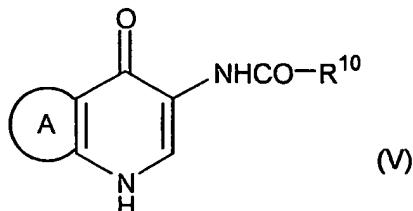
5 [式中、A環は1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである）を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい5～9員の脂環基を表し、

10 Rは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、

Ha 1はハロゲンである]

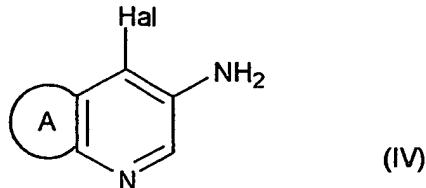
で示される化合物の製造方法であって、

## 工程1：式 (V) :



15 [式中、R<sup>10</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、A環は前記と同意義である]

で示される化合物をアセトニトリル中にて、ジメチルホルムアミドの存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いで加水分解することで式 (IV) :

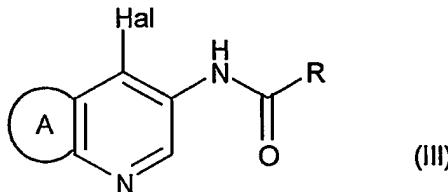


20 [式中、A環は上記と同意義であり、Ha 1はハロゲンである]

で示される化合物を製造し；

工程2：得られた式 (IV) の化合物をアセトン中にて、式：R—COR<sup>11</sup>

(式中、Rは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、R<sup>11</sup>はヒドロキシまたはハロゲンである)で示される化合物と、有機塩基の存在下、必要であればさらにハロゲン化剤の存在下に反応させ、式(I I I)：



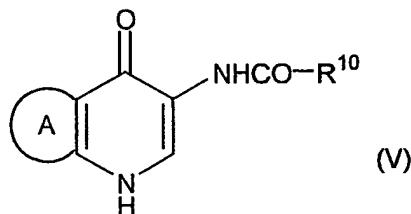
[式中、A環、HalおよびRは前記と同意義である]

で示される化合物を製造し；および

工程3：得られた式(I I I)の化合物をアセトニトリル中にて、有機塩基の存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いでアミノ化する、

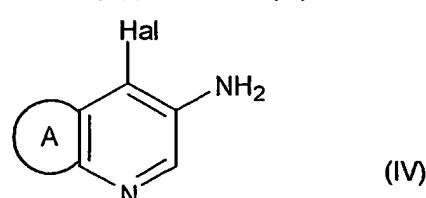
10 工程を含む方法。

2. 式(V)：



[式中、R<sup>10</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロアルキルであり、A環は1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである）を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい5～9員の脂環基を表す】

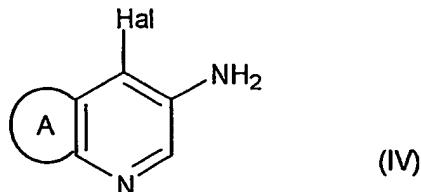
15 で示される化合物をアセトニトリル中にて、ジメチルホルムアミドの存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いで加水分解することを特徴とする、式(I V)：



[式中、A環は上記と同意義であり、Halはハロゲンである]

で示される化合物の製造方法。

3. 式 (IV) :

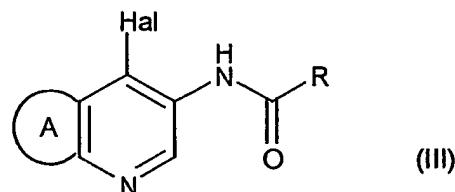


[式中、A環は1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである）を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい5～9員の脂環基を表し、

Ha 1はハロゲンである]

で示される化合物をアセトン中にて、式：R—COR<sup>11</sup>（式中、Rは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、R<sup>1</sup>はヒドロキシまたはハロゲンである）で示される化合物と、有機塩基の存在下、必要であればさらにハロゲン化剤の存在下、に反応させることを特徴とする、式

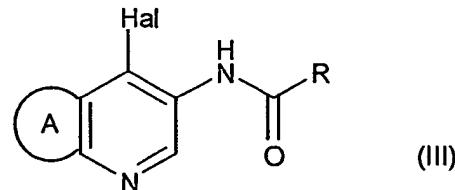
(III) :



[式中、A環、Ha 1およびRは前記と同意義である]

で示される化合物の製造方法。

4. 式 (III) :



[式中、A環は1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである）を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい5～9員の脂環基を表し、

Rは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、

Halはハロゲンである】

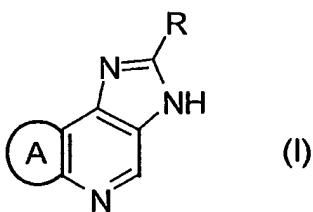
5 で示される化合物をアセトニトリル中にて、有機塩基の存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いでアミノ化することを特徴とする、式(I I)：



[式中、A環、HalおよびRは前記と同意義である】

で示される化合物の製造方法。

5. 式(I)：



10

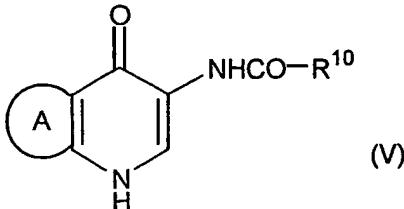
[式中、A環は1以上のO、S、SO、SO<sub>2</sub>および/またはNR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素、アルキル、エステル化されたカルボキシ、カルバモイルまたはアシルである）を含んでいてもよく、さらにアルキルを置換基として有していてもよい5～9員の脂環基を表し、

15

Rは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基である】

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法であって、

工程1：式(V)：

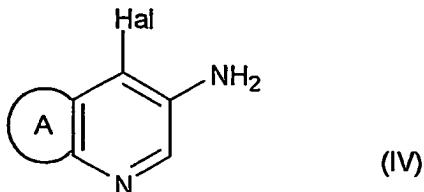


20

[式中、R<sup>10</sup>は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいシクロア

ルキルであり、A環は前記と同意義である]

で示される化合物をアセトニトリル中にて、ジメチルホルムアミドの存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いで加水分解することで式 (IV) :



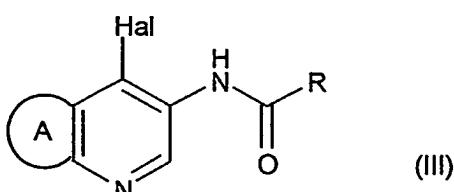
5 [式中、A環は上記と同意義であり、Halはハロゲンである]

で示される化合物を製造し；

工程2：得られた式 (IV) の化合物をアセトン中にて、式: R-C(=O)R<sup>11</sup> (式中、Rは置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい芳香族複素環基であり、R<sup>11</sup>はヒドロキシまたはハロゲンである) で示される化合物

10 と、有機塩基の存在下、必要であればハロゲン化剤の存在下、に反応させ、式

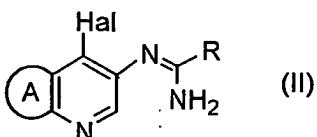
(III) :



[式中、A環、HalおよびRは前記と同意義である]

で示される化合物を製造し；

工程3：得られた式 (III) の化合物をアセトニトリル中にて、有機塩基の存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いでアミノ化することで式 (I) :

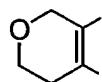


[式中、A環、HalおよびRは前記と同意義である]

で示される化合物を製造し；および

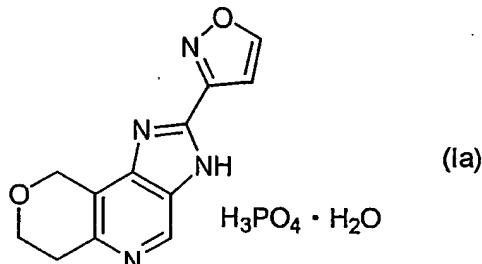
20 工程4：得られた式 (I) の化合物をスルフィン酸塩の存在下で反応させる、工程を含む方法。

6. Rが3-イソオキサゾリルであり、A環が



である、請求項 1 から 5 までのいずれかに記載の製造方法。

7. 得られた式 (I) の化合物をリン酸を含む含水溶媒で処理し、得られたリン酸塩を常法により結晶化することにより、式 (I a) :



5

で示される 2-(3-isopropoxy-1,2-dihydro-1,3-dioxolane-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyridine-3,6-diamine dihydrogen phosphate monohydrate [4,5-d] ピラノ [4,3-b] ピリジン リン酸塩 1 水和物の結晶を製造する工程をさらに含む、請求項 6 記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/052, 491/147

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D491/052, 491/147

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN), CASREACT (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 556008 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 18 August, 1993 (18.08.93), Page 7, reaction scheme 2(1); page 8, first step & US 5378848 A & CA 2088798 A & JP 05-286973 A & HU 0070035 A & US 5461062 A	3,6 1,2,4,5,7
Y A	ADACHI Makoto et al., Intermolecular transfer of an alkenyl group in enamines: application to synthesis of [b]-fused pyridins, Tetrahedron Letters, 1996, Vol.37, No.49, pages 8871 to 8874, scheme 3	3,6 1,2,4,5,7
Y A	DOLEZAL M. et al., Synthesis and antimycobacterial, antifungal, and photosynthesis-inhibiting evaluation of some anilides of substituted pyrazine-2-carboxylic acids, Chemical Papers, 2000, Vol.54, No.4, pages 245 to 248, pages 247 to 248 anilides I-XII	3,6 1,2,4,5,7

 Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 15 October, 2002 (15.10.02)	Date of mailing of the international search report 29 October, 2002 (29.10.02)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/07142

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	PL 0157443 B1 (Uniwersytet Mikolaja Kopernika, Torun, PL), 29 May, 1992 (29.05.92), Przyklad II (Family: none)	3, 6 1, 2, 4, 5, 7
P, A	WO 01/74821 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), (Family: none)	1-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/07142

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/07142Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

(1) The special technical feature of the inventions of claims 1, 2 and 5-7 is a process of preparing compounds of the general formula (IV) by treating a compound of the general formula (V) with a halogenating agent in acetonitrile in the presence of dimethylformamide and then hydrolyzing the obtained product.

On the other hand, (2) the special technical feature of the invention of claim 3 is a process of preparing compounds of the general formula (III) by reacting a compound of the general formula (IV) with a compound represented by the general formula: R-COR<sup>11</sup> in acetone in the presence of an organic base and, if necessary, a halogenating agent, and (3) the special technical feature of the invention of claim 4 is a process of preparing compounds of the general formula (II) by treating a compound of the general formula (III) with a halogenating agent in acetonitrile in the presence of an organic base and then aminating the obtained product.

Such being the case, there is no technical relationship among the three groups (1) to (3) of inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features, and these groups of inventions are therefore not considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C17 C07D491/052, 491/147

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C17 C07D491/052, 491/147

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN), CASREACT(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	EP 556008 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 1993.08.18, p. 7 Reaction Scheme2(1), p. 8 First Step & US 5378848 A & CA 2088798 A & JP 05-286973 A & HU 0070035 A & US 5461062 A	3, 6 1, 2, 4, 5, 7
Y A	ADACHI Makoto他, Intermolecular transfer of an alkenyl group in enamines: application to synthesis of [b]-fused pyridins, Tetrahedron Letters, 1996, Vol. 37, No. 49, pages 8871-8874, Scheme3	3, 6 1, 2, 4, 5, 7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 15. 10. 02	国際調査報告の発送日 29.10.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 4 P 3124 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	DOLEZAL M. 他, Synthesis and antimycobacterial, antifungal, and photosynthesis-inhibiting evaluation of some anilides of substituted pyrazine-2-carboxylic acids, Chemical Papers, 2000, Vol. 54, No. 4, pages245-248, p. 247-248 Anilides I-XII	3, 6
A		1, 2, 4, 5, 7
Y	PL 0157443 B1 (UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA, TORUN, PL) 1992.05.29, Przyklad II (ファミリーなし)	3, 6
A		1, 2, 4, 5, 7
PA	WO 01/74821 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001.10.11 (ファミリーなし)	1-7

## 第一欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第二欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照)

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第II欄続き)

(1) 請求項1, 2, 5-7の発明の特別な技術的特徴は、式(V)で示される化合物をアセトニトリル中にて、ジメチルホルムアミドの存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いで加水分解することで式(IV)で示される化合物を製造する方法にある。

これに対し、(2) 請求項3の発明の特別な技術的特徴は、式(IV)で示される化合物をアセトン中にて、式: R-COR<sup>11</sup>で示される化合物と、有機塩基の存在下、必要であればさらにハロゲン化剤の存在下に反応させ、式(III)で示される化合物を製造する方法にある。

また、(3) 請求項4の発明の特別な技術的特徴は、式(III)で示される化合物をアセトニトリル中にて、有機塩基の存在下、ハロゲン化剤で処理し、次いでアミノ化することで式(II)で示される化合物を製造する方法にある。

してみれば、上記(1)~(3)の3つの発明群の発明の間には、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係があるとはいはず、これらの発明群は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。